WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6:

C12O 1/68, C07H 21/00, G01N 33/68, A61K 31/70, C12N 9/00

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/08856

A3

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:

5. März 1998 (05.03.98)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP97/04726

(22) Internationales Anmeldedatum: 29. August 1997 (29.08.97)

(30) Prioritätsdaten:

96113953.2

30. August 1996 (30.08.96)

(34) Länder für die die regionale oder internationale Anmeldung eingereicht

worden ist:

DE usw.

EP

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

MC, NL, PT, SE).

(71)(72) Anmelder und Erfinder: FÜRSTE, Jens, Peter [DE/DE]; Witzlebenplatz 5, D-14057 Berlin (DE). BALD, Rolf [DE/DE]: Gustav-Müller-Strasse 46, D-10829 Berlin (DE). ERDMANN, Volker, A. [US/DE]; Argentinische Allee 2, D-14163 Berlin (DE).

(74) Anwalt: VOSSIUS & PARTNER GBR; Postfach 86 07 67, · D-81634 München (DE).

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchen-7. Mai 1998 (07.05.98)

(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,

BY, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK,

MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,

(54) Title: MIRROR-SYMMETRICAL SELECTION AND EVOLUTION OF NUCLEIC ACIDS

(54) Bezeichnung: SPIEGELSELEKTION UND SPIEGELEVOLUTION VON NUCLEINSÄUREN

(57) Abstract

A process is disclosed for identifying and producing L-nucleic acids which interact with a target molecule having a natural configuration, as well as the L-nucleic acids produced by this process. Also disclosed is the use of D-nucleic acids which bind to the optical antipode of the target molecule as a matrix for producing L-nucleic acids with an identical sequence, and medicaments and kits which contain the disclosed L-nucleic acids.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft Verfahren zur Identifizierung und Herstellung von L-Nucleinsäuren, die mit einem in der natürlichen Konfiguration auftretenden Zielmolekül in Wechselwirkung treten sowie mit diesem Verfahren hergestellte L-Nucleinsäuren. Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung von an die optische Antipode des Zielmoleküls bindenden D-Nucleinsäuren als Matrize zur Herstellung von L-Nucleinsäuren mit identischer Sequenz sowie Arzneimittel und Kits, welche die erfindungsgemäßen L-Nucleinsäuren enthalten.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

A	.L	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
A	M	Armenien	Fi	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
A	Т	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
A	U	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
A	Z	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
B	A	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
В	В	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	ТJ	Tadschikistan
B	E	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
B	F	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
В	G	Bulgarien	HU	Ungam ·	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
В.	J	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
В	R	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
B	Y	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
C	A	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
C	F	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
C	G	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
С	H	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugosławien
C	i	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
C	M	Kamerun		Korea	PL	Polen		
C	N	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
C	U	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
C	Z	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
D	E	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		

Schweden

Singapur

SG

DK

EE

Dänemark

Estland

LK

LR

Sri Lanka

Liberia

ational Application No PCT/EP 97/04726

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 C12Q1/68 C07F C07H21/00 G01N33/68 A61K31/70 C12N9/00 IPC 6 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC **B. FIELDS SEARCHED** Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C12Q C07H IPC 6 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT Relevant to claim No. Category * Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages SCHUMACHER T N M ET AL: "IDENTIFICATION 1-7, X 13-22. OF D-PEPTIDE LIGANDS THROUGH MIRROR-IMAGE 24-32 PHAGE DISPLAY" SCIENCE. vol. 271, 29 March 1996, pages 1854-1857, XP000650829 cited in the application 8-12,23 see the whole document Υ URATA ET AL.: "SYNTHESIS AND PROPERTIES 8-12,23Υ OF MIRROR-IMAGE DNA" NUCLEIC ACID RESEARCH, vol. 20, no. 13, 1992, pages 3325-3332, XP002055870 cited in the application see the whole document -/--Patent family members are listed in annex. Further documents are listed in the continuation of box C. X Special categories of cited documents: "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but "A" document defining the general state of the art which is not cited to understand the principle or theory underlying the considered to be of particular relevance invention "E" earlier document but published on or after the international "X" document of particular relevance; the claimed invention filing date cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another "Y" document of particular relevance; the claimed invention citation or other special reason (as specified) cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such docu-"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or ments, such combination being obvious to a person skilled other means in the art. document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "&" document member of the same patent family Date of mailing of the international search report Date of the actual completion of theinternational search 06/03/1998 17 February 1998 Authorized officer Name and mailing address of the ISA

Hadenmaier S

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2

Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.

NL - 2280 HV Rijswijk

II ational Application No
PCT/EP 97/04726

		PCT/EP 97/04726	
C.(Continu	ation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category =	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	
Y	MILTON DEL R C ET AL: "TOTAL CHEMICAL SYNTHESIS OF A D-ENZYME: THE ENANTIOMERS OF HIV-1 PROTEASE SHOW DEMONSTRATION OF RECIPROCAL CHIRAL SUBSTRATE SPECIFICITY" SCIENCE, vol. 256, 5 June 1992, pages 1445-1448, XP000650852 cited in the application see the whole document	10-12	
A	ELLINGTON A D ET AL: "IN VITRO SELECTION OF RNA MOLECULES THAT BIND SPECIFIC LIGANDS" NATURE, vol. 346, 30 August 1990, pages 818-822, XP000673540 see the whole document	1-32	
A	LORSCH J R ET AL: "IN VITRO EVOLUTION OF NEW RIBOZYMES WITH POLYNUCLEOTIDE KINASE ACTIVITY" NATURE, vol. 371, 1 September 1994, pages 31-36, XP002044711 see the whole document	1-32	
Α	GOLD L: "OLIGONUCLEOTIDES AS RESEARCH, DIAGNOSTIC, AND THERAPEUTIC AGENTS" JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 270, no. 23, 9 June 1995, pages 13581-13584, XP002025263 see the whole document	1-32	
A	BOCK L C ET AL: "SELECTION OF SINGLE-STRANDED DNA MOLECULES THAT BIND AND INHIBIT HUMAN THROMBIN" NATURE, vol. 355, no. 6360, 6 February 1992, pages 564-566, XP000453533 see the whole document	1-32	
Ρ,Χ	NOLTE ET AL.: "MIRROR-DESIGN OF L-OLIGONUCLEOTIDE LIGANDS BINDING TO L-ARGININE" NATURE BIOTECHNOLOGY, vol. 14, September 1996, pages 1116-1119, XP002039162 see the whole document	1-9, 11-32	
Ρ,Χ	KLUSSMANN ET AL.: "MIRROR-IMAGE RNA THAT BINDS D-ADENOSINE" NATURE BIOTECHNOLOGY, vol. 14, September 1996, pages 1112-1115, XP002039163 see the whole document	1-9, 11-32	

-/--

tı ational Application No
PCT/EP 97/04726

		PC1/EP 9//04/20
C.(Continu	ation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Category '	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to daim No.
P,X	WO 96 34879 A (WHITEHEAD BIOMEDICAL INST; SCHUMACHER ANTONIUS NICOLAAS M (US); KI) 7 November 1996 see the whole document	1-9, 11-32
T	WO 97 43444 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC; SMITHKLINE BEECHAM CORP (US); METCALF BRIA) 20 November 1997 see the whole document	1-32

Information on patent family members

e ational Application No PCT/EP 97/04726

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9634879 A	07-11-96	NONE	
WO 9743444 A	20-11-97	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen PCT/EP 97/04726

KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES PK 6 C12Q1/68 C07H21/00

IPK 6

G01N33/68

A61K31/70

C12N9/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C12Q C07H

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	SCHUMACHER T N M ET AL: "IDENTIFICATION OF D-PEPTIDE LIGANDS THROUGH MIRROR-IMAGE PHAGE DISPLAY" SCIENCE, Bd. 271, 29.März 1996,	1-7, 13-22, 24-32
,	Seiten 1854-1857, XP000650829 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument 	8-12,23
	URATA ET AL.: "SYNTHESIS AND PROPERTIES OF MIRROR-IMAGE DNA" NUCLEIC ACID RESEARCH, Bd. 20, Nr. 13, 1992, Seiten 3325-3332, XP002055870 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument	8-12,23
	-/	

X	Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen
ت	entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

Hagenmaier S

- Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen
- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft er-scheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung,
- eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
 "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach

Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,

- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach deminternationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer T\u00e4tigkeit beruhend betrachtet werden
- Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung miteiner oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist Datum des Abschlusses der internationalen Recherche Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 17.Februar 1998 06/03/1998 Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Bevollmächtigter Bediensteter Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk

internationaler recherchenbericht

ii rationales Aktenzeichen
PCT/EP 97/04726

0.15		T/EP 97/04726		
	.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN ategorie Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile Betr. Anspruch Nr.			
Kategorie ²	Bezeichnung der Veroffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden	Betr. Anspruch Nr.		
Y	MILTON DEL R C ET AL: "TOTAL CHEMICAL SYNTHESIS OF A D-ENZYME: THE ENANTIOMERS OF HIV-1 PROTEASE SHOW DEMONSTRATION OF RECIPROCAL CHIRAL SUBSTRATE SPECIFICITY" SCIENCE, Bd. 256, 5.Juni 1992, Seiten 1445-1448, XP000650852 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument	10-12		
A	ELLINGTON A D ET AL: "IN VITRO SELECTION OF RNA MOLECULES THAT BIND SPECIFIC LIGANDS" NATURE, Bd. 346, 30.August 1990, Seiten 818-822, XP000673540 siehe das ganze Dokument	1-32		
A	LORSCH J R ET AL: "IN VITRO EVOLUTION OF NEW RIBOZYMES WITH POLYNUCLEOTIDE KINASE ACTIVITY" NATURE, Bd. 371, 1.September 1994, Seiten 31-36, XP002044711 siehe das ganze Dokument	1-32		
A	GOLD L: "OLIGONUCLEOTIDES AS RESEARCH, DIAGNOSTIC, AND THERAPEUTIC AGENTS" JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, Bd. 270, Nr. 23, 9.Juni 1995, Seiten 13581-13584, XP002025263 siehe das ganze Dokument	1-32		
A	BOCK L C ET AL: "SELECTION OF SINGLE-STRANDED DNA MOLECULES THAT BIND AND INHIBIT HUMAN THROMBIN" NATURE, Bd. 355, Nr. 6360, 6.Februar 1992, Seiten 564-566, XP000453533 siehe das ganze Dokument	1-32		
Ρ,Χ	NOLTE ET AL.: "MIRROR-DESIGN OF L-OLIGONUCLEOTIDE LIGANDS BINDING TO L-ARGININE" NATURE BIOTECHNOLOGY, Bd. 14, September 1996, Seiten 1116-1119, XP002039162 siehe das ganze Dokument	1-9, 11-32		
Ρ,Χ	KLUSSMANN ET AL.: "MIRROR-IMAGE RNA THAT BINDS D-ADENOSINE" NATURE BIOTECHNOLOGY, Bd. 14, September 1996, Seiten 1112-1115, XP002039163 siehe das ganze Dokument	1-9, 11-32		

-/--

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

I rationales Aktenzeichen
PCT/EP 97/04726

PCT/EP 97/04726				
C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN				
ategorie'	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Tei	e Betr. Anspruch Nr.		
Ρ,Χ	WO 96 34879 A (WHITEHEAD BIOMEDICAL INST; SCHUMACHER ANTONIUS NICOLAAS M (US); KI) 7.November 1996 siehe das ganze Dokument	1-9, 11-32		
Т	WO 97 43444 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC; SMITHKLINE BEECHAM CORP (US); METCALF BRIA) 20.November 1997 siehe das ganze Dokument	1-32		
	·			

·· 'INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

tr. utionales Aktenzeichen
PCT/EP 97/04726

lm Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9634879 A	07-11-96	KEINE	
WO 9743444 A	20-11-97	KEINE	